



Title	Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients
Author(s)	山本, 勇
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44645
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	山本 勇
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18156 号
学位授与年月日	平成 15 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients (日本人 2 型糖尿病患者における頸動脈内膜中膜厚と血漿型 PAF アセチルヒドロラーゼ遺伝子多型の関係)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 戸田 達史 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

血漿型 PAF アセチドローゼは血小板活性化因子 [Platelet-activating factor (PAF)] を失活させる酵素である。また LDL (low density lipoprotein) が酸化変性されるときに生じる平滑筋細胞を活性化させるなど動脈硬化促進の活性がある PAF 様酸化リン脂質の活性をも失活させる作用を持つ。さらにこの血漿型 PAF アセチドローゼの 2/3 は LDL に存在し、残りの 1/3 は HDL (high density lipoprotein) に存在する。近年、血漿型 PAF アセチドローゼ遺伝子にはアミノ酸の変化を伴う一塩基置換 (G994T) である遺伝子多型が見出され、この変異が存在するところの酵素の活性は消失することが報告されている。日本人ではこの変異の存在比率は比較的高いことが知られている。またこの多型は脳卒中、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症など動脈硬化を病因とする疾患と関連があることが報告されている。そこで本研究では初期動脈硬化症の進展と関連のある頸動脈の内膜中膜厚 [intima media thickness (IMT)] と血漿型 PAF アセチドローゼ遺伝子のこの多型 (G994T) との関係を経路糖尿病患者を対象として検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

NTT 西日本大阪病院内科に 1998 年 5 月より 1999 年 10 月までの入院通院した 140 名の 40 歳より 79 歳までの 2 型糖尿病患者で、重大な循環器疾患、高度の腎機能障害を持たない人を対象とし、これ以外の項目により除外は行ななかった。遺伝子型は末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し allele specific PCR 法により判定し、さらに制限酵素 *Mae* II をもちいる PCR RFLP 法によっても判定した。非選択的に 67 名について血中の血漿型 PAF アセチドローゼ活性について spectrophotometric assay 法により活性を測定した。頸動脈の IMT の測定は B モードエコーにより左右の総頸動脈の分岐部より約 1 cm 近位部で、周辺が比較的平坦な部位について計測し、左右の平均値を用いた。遺伝子型の頻度は野生型が 71.4% (100 名)、ヘテロ型が 24.3% (34 名)、ホモ変異型が 4.3% (6 名) であり従来の報告と同様であった。血中の酵素活性は野生型は 496.9 ± 120.3 、ヘテロ型は 242.5 ± 47.9 、ホモ変異型は 34.5 ± 3.5 (nmol/min/ml) であった。遺伝子型はホモ変異型の人が少ないため、ヘテロ型とホモ変異型をあわせて Mutant 群とし Wild 群と分けた。さらに IMT 値は一般に 60 歳を超えると上昇するため 60 歳により分け、60 歳以上 79 歳までを elderly 群とし、40 歳より 59 歳までを middle aged 群とした。この結果 Wild 群、Mutant 群とも加齢により IMT は上昇する傾向がみられた。elderly 群では Mutant 群 (0.98 ± 0.22 mm, n=26) で有意に Wild 群 (0.87 ± 0.20 mm、

n=50、 $P=0.0292$)よりIMTが高値となった。この両群では他の臨床検査値には有意差は認められなかった。

[総 括]

血漿型 PAF アセチルヒドロラーゼの一塩基置換 (G994T) である遺伝子多型は高齢者においては心筋梗塞、脳卒中などの重大な循環器疾患を発症していない時期においても動脈硬化進展と関係があることが示唆された。高齢者においてこの酵素活性の影響がでてくると考えられるのは、高齢者では酸化ストレスが高まり、動脈硬化促進の活性がある PAF 様酸化リン脂質が中年の人より多く生じ、この酵素の活性が低下している人では動脈硬化進展が促進されると考えられる。またこのことより PAF 拮抗薬は動脈硬化進展に抑制的に作用する可能性があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

血漿型 PAF アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH) は PAF (platelet activating factor) を失活させるとともに、LDL (low density lipoprotein) が酸化変性を受けるときに生成する動脈硬化促進作用のある PAF 様リン脂質を失活させる。この血漿型 PAF-AH には活性を失うアミノ酸の変化を伴う一塩基置換 (G994T) が存在する。この一塩基置換 (G994T) (遺伝子多型) は日本人には比較的多く存在する。本研究ではこの遺伝子多型と初期動脈硬化の進展の指標となる頸動脈内膜中膜厚 (IMT) の関係を高度の腎障害や重大な循環器疾患の既往のない糖尿病患者を対象として検討した。60 歳以上の高齢者で、変異を heterozygote または homozygote に持つ群では、変異を持たない同年齢の群に対して有意に IMT が高値となることを見出した。この事実はこの変異を持つ群においては加齢とともに動脈硬化が進展しやすいことを示している。従って、本変異を持っている群においては日常の生活習慣に留意して動脈硬化の予防を心がけることにより、高齢期での脈管疾患の発症を防止できる可能性が示唆された。以上のことから、医学博士の学位授与に値すると考えられる。